Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.
(Direktor: Professor Dr. Schwenkenbecher).

Untersuchungen über den Kreatin-Kreatinin-stoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit und seine Beziehungen zum Gesamtstickstoff und Grundumsatz.

*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Ernst Geyer
Zahnarzt aus Gießen.

Marburg 1930.

Druck von Ludwig Funks Buchdruckerei in Hersfeld.

Von der Medizinischen Fakultät als Dissertation
angenommen am 18. 5. 1930

Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Dekan: Prof. Dr. Freudenberg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Ein in vielfacher Hinsicht umstrittenes wissenschaftliches Gebiet ist das des Kreatin-Kreatininstoffwechsels. Die Materie erweist sich hier häufig als undurchsichtig, um so mehr, als die zu ihrer Durchdringung angewandten Untersuchungsmethoden eine unbedingte Exaktheit des einzelnen Versuchs zur Voraussetzung haben müssen. Die Bedeutung des Kreatins und Kreatinins im Rahmen der gesamten im Harn zur Ausscheidung gelangenden Eiweißstoffwechsel-Endprodukte ist deshalb trotz ihres nicht unerheblichen Anteils an diesem Stoffwechselbild erschöpfend bisher keineswegs klargestellt.

Es steht fest, daß das Kreatin-Methylguanidinoessigsäure und sein inneres Anhydrid, das Kreatinin, normale Körperbestandteile und mit großer Wahrscheinlichkeit als Abbauprodukte des Eiweißes anzusehen sind. Kreatin kommt in den glatten und quergestreiften Muskeln des Menschen und der höheren Tiere vor. Im Harn findet es sich nur in sehr geringen Mengen. Dagegen ist der Anteil des Kreatinins an den stickstoffhaltigen Stoffwechselendprodukten im Harn ein weitaus größerer. Er interessiert uns in der vorliegenden Arbeit besonders. Es verbietet sich von selbst, auf die Bildung des Kreatins und Kreatinins innerhalb des Organismus in dem eng gezogenen Rahmen dieser Abhandlung näher einzugehen. Wir beschäftigen uns mit dem Kreatin und Kreatinin als vorhandenen Bestandteilen des Stoffwechsels und verweisen bezüglich der Bildung beider Körper im menschlichen Organismus auf die Untersuchungen von Abderhalden, Riesser, Folin und anderen Autoren, welche die Art der Entstehung des Kreatin-Kreatinins und ihre Beziehungen zu einem bestimmten Baustein des Eiweißes aufzuklären suchten.

Schon seit langem erkannte Folin, der sich bekanntlich besonders eingehend mit Untersuchungen dieses Gebietes beschäftigt hat, daß das Kreatin-Kreatinin im wesentlichen als ein Produkt des von ihm als „endogen" bezeichneten Eiweißstoffwechsels anzusehen

ist Unter der Bezeichnung des endogenen Stoffwechsels versteht Folin im Gegensatz zum exogenen Stickstoffstoffwechsel, dessen Abhängigkeit von dem mit der Nahrung zugeführten Eiweiß wohl unbestritten ist, den Gewebsstoffwechsel des Organeiweißes. Unter normalen Lebensbedingungen ist die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Kreatinins in der Regel für das einzelne Individuum eine ziemlich konstante. Dagegen zeigt es sich, daß Unterschiede einmal zwischen einzelnen Individuen gleichen Geschlechts bestehen, und daß andererseits auch die Geschlechter unterschiedliche Werte aufweisen. Bei Männern fanden sich, um eine Zahl zu nennen, Tagesmengen von 1,5 bis 2 g Kreatinin, bei Frauen entsprechend niedere Werte, die sich etwa um 0,8 bis 1 g pro die bewegten. Es interessiert weiterhin, daß bei Kindern die Kreatininausscheidung eine relativ geringe ist, daß aber neben der Kreatininausscheidung im kindlichen und Wachstumsalter eine konstante, mit zunehmender körperlicher Entwicklung abnehmende Kreatinausscheidung einhergeht. Sie wird beobachtet, physiologische Verhältnisse vorausgesetzt, bis etwa zum 16. Lebensjahr. Beim Erwachsenen wird Kreatin normal nicht nachgewiesen, es sei denn, daß es sich um Spuren handelt, deren Werte für die hier angestellten Versuche nicht ins Gewicht fallen.

Ging man von der Tatsache aus, daß die Kreatininausscheidung eine dem Individuum eigentümliche und konstante sei, so setzte man dabei eine fleisch- oder besser gesagt, kreatinfreie Ernährung voraus. Allgemein wird nämlich angenommen, daß Fleischnahrung die Kreatin-Kreatininausscheidung mit dem Harn steigert, da das mit dem Fleisch zugeführte Kreatin zum Teil als solches auch wieder im Harn erscheine. Angestellte Tierversuche von Lieben und Lászlo bestätigten diese Annahme. Folin verabreichte vollkommen fleischfreie, also kreatinfreie Kost und machte dabei die Feststellung, daß die Größe des endogenen Kreatinstoffwechsels, die ihren Ausdruck im Kreatiningehalt des Harns findet, in keiner Weise von dem mit der Nahrung zugeführten Eiweiß abhängig sein kann; denn die Kreatininausscheidung veränderte sich bei reichlicher Eiweißzufuhr nicht. Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich ohne weiteres, daß wohl der absolute Kreatiningehalt des Harns ein konstanter ist, aber der Kreatininanteil an den Eiweißstoffwechsel-Endprodukten im Harn erheblich schwanken kann je nach der Menge des Nahrungseiweißes, da ja bei erhöhter Eiweißzufuhr auch der Gesamt-N-Gehalt des Harns ansteigt. Es gilt als eine feststehende, durch

Experimente einer Reihe von Autoren gesicherte Anschauung, daß die konstante Größe der Kreatininausscheidung abhängig ist von der Größe des menschlichen Organismus, bezw. seiner Muskelmasse. Ursprünglich glaubte Folin einen Anhaltspunkt für die Abstufungen der verschieden großen Kreatininausscheidung rein äußerlich in dem mehr oder minder großen Körpergewicht erblicken zu müssen. Diese Anschauung konnte von ihm nicht gehalten werden, da er die eigenartige Beobachtung machen mußte, daß der Kreatininkoeffizient, d. i. die Kreatininausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht, bei von ihm untersuchten fettleibigen Individuen ein geringerer war, als bei gleich schweren, muskulösen. Er kommt daher mit Recht zu dem Schluß, daß nicht die Körpermasse als solche, sondern vielmehr nur der Teil des Organismus als ausschlaggebend für die Kreatininbildung in Betracht komme, den man als aktive Protoplasmamasse bezeichnet. Zu demselben Ergebnis kam auch Bürger, der bei muskelstarken Personen einen höheren Kreatininkoeffizienten errechnete als bei gleich schweren, aber muskelschwächeren Menschen.

Die Werte für die Kreatin- und Kreatininausscheidung schwanken aber auch mit der Größe des Stoffwechsels. Bei starker Arbeitsleistung zeigt sich ein deutliches Ansteigen des Kreatiningehaltes im Harn, was aus Versuchen von W. Schulz erhellt, der während der Arbeitsleistung in regelmäßigen zweistündigen Abschnitten die Harnmenge untersuchte. In dasselbe Kapitel gehören Einwirkungen toxischer Einflüsse auf den Stoffwechsel und die Stoffwechselsteigerung. So scheidet nachgewiesenermaßen im Fieber der Organismus mehr Kreatinin aus, als es der Norm entspricht. A. af Klerker stellte während der Fieberperiode im Gegensatz zu sonstigen Beobachtungen einen gewissen Parallelismus zwischen der Größe der Gesamtstickstoffausscheidung und der Größe der Kreatininausscheidung fest, woraus er schließt, daß im Fieber Eiweiß endogen abgebaut und dabei Kreatinin gebildet wird. Mit der Frage der Kreatininausscheidung im Fieberzustande hat sich vor allem Bürger in einer Reihe von Versuchen beschäftigt, in denen er neben der Vermehrung des zur Ausscheidung gelangenden Kreatinins auch erhebliche Mengen von Kreatin nachwies. Bei Wiederholung der Fieberattacken fiel diese Kreatinurie allerdings bald wieder ab. Da wir wissen, daß Kreatinin nicht aus dem Eiweiß der Nahrung, fleischfreie Ernährung vorausgesetzt, sondern aus dem Zerfall von Organeiweiß endogen entsteht, ist es ganz verständlich, daß bei Erkrankungen,

die mit gesteigertem Gewebszerfall einhergehen, eine erhöhte Kreatininausscheidung erwartet werden muß. Die erhöhte Kreatininausscheidung während des Fiebers dürfte nach Meyers und Volovic ihre direkte Ursache in der Temperatursteigerung haben, da diese Autoren den Nachweis führten, daß ein einfacher Parallelismus zwischen Kreatininausscheidung einerseits und Temperatursteigerung auf der anderen Seite besteht. Wie unter den erwähnten Bedingungen eine Beeinflussung des Kreatininstoffwechsels nach der positiven Seite hin möglich ist, so kennen wir andererseits entsprechende Voraussetzungen, unter denen eine Verminderung der Kreatininausscheidung zu beobachten ist. Es sind das alle die Fälle, in denen aus irgend einem Grunde der Muskelstoffwechsel gehemmt erscheint. Dies kann einmal unter physiologisch normalen Verhältnissen eintreten, wie van Hoogenhuyze und Verploegh nachweisen konnten, z. B. im Schlafe, ferner bei geringerer Muskeltätigkeit und insonderheit auch bei Körperruhe. Demgegenüber stehen pathologische Zustände, von denen erwähnt sein sollen die progressive Muskeldystrophie und die Myotonia atrophicans (Bürger). Shaffer kam zu gleichen Ergebnissen, indem er feststellte, daß in der nachts ausgeschiedenen Urinmenge sich weniger Kreatinin vorfand als in der Tagesmenge.

Dieser Zusammenhang mit dem gesamten Stoffwechsel hat nun Anstoß dazu gegeben, den Kreatin-Kreatininstoffwechsel in einem speziellen pathologischen Fall zu untersuchen, dessen Charakteristikum gerade eine erhebliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels ist, nämlich beim Morbus Basedow. Der Einfluß dieser Krankheit auf den Stoffwechsel bezw. dessen Steigerung legt es nahe, hier, da es sich neben der Störung des gesamten endokrinen Systems vor allem um eine Hyperfunktion der Glandula thyreoidea handelt, die Bedeutung dieser endokrinen Drüse auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel ebenfalls zu berücksichtigen. Es empfiehlt sich ein kurzer Hinweis auf die bisherigen Ergebnisse experimenteller Untersuchungen in dieser Frage umsomehr, als diese sich zum Teil widersprechen. Zahlreich sind die Befunde einer vermehrten Kreatinausscheidung bei der Basedowschen Krankheit. Eine Reihe von Autoren nimmt an, daß diese hauptsächlich auf Kosten der Kreatininausscheidung vor sich geht, andere Untersucher stehen dagegen auf dem Standpunkt, daß diese Kreatinausscheidung, deren unter normalen Verhältnissen verschwindend geringen Werte beim Erwachsenen schon erwähnt wurden,

mit einer vermehrten Ausscheidung von Gesamtkreatinin einhergeht. So stellte Kottmann in ausgesprochenen Fällen von Morbus Basedow stets eine regelrechte Kreatinurie neben einer Erhöhung der Kreatininausscheidung fest, eine Beobachtung, die auch von Forschbach und Denis bestätigt wurde. Letztere nahmen einen unmittelbar steigernden Einfluß zugeführten Nahrungseiweißes bei der Basedowschen Krankheit wahr. Während die vorgenannten Autoren nur von einer Kreatinurie bei der Basedowschen Krankheit Mitteilung machen, hat Shaffer unter gleichen Voraussetzungen eine Abnahme des Kreatinins im Harn bei der auch von ihm gleichzeitig beobachteten Kreatinurie festgestellt. Untersuchungen von Beumer und von Beumer und Iseke über die entsprechenden Ergebnisse im Kindesalter scheinen wichtig zu sein. Beim kindlichen Myxoedem konnten sie nachweisen, daß eine Kreatinurie nicht vorlag oder sich jedenfalls in engen Grenzen bemerkbar machte, während wir doch wissen, daß eine Kreatinausscheidung mit dem Harn im Wachstumsalter physiologisch genannt werden muß. Weiterhin ließ sich der Beweis erbringen, daß die Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz per os und entsprechend die Anwendung von Thyroxin eine beträchtliche Steigerung der Kreatinausscheidung hervorruft. Schon 1899 konnten Pfeiffer und Scholz bei Greisen nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz eine der N-Ausscheidung parallele Vermehrung des Kreatins im Harn beobachten. Gleiche Ergebnisse zeigten Tierversuche, bei denen Schilddrüsensubstanz verfüttert wurde. Nach Gross und Steenbock steigert die Zuführung von Schilddrüsensubstanz beim Schwein die Kreatinurie, bei anderen Tierarten sogar in beträchtlichem Umfang. Schenk fand bei Verfütterung von Schilddrüsenextrakten mit der N-Ausscheidung ansteigende Kreatininausscheidung. Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von Roux und Taillandier, die nur geringe Wirkung in dieser Richtung sahen. Im Rahmen dieser Hinweise interessieren ferner die Befunde von Scholz, der bei Fällen von Kretinismus niedrige Kreatininmengen im Harn vorfand. Bringt man das wirksame Hormon der Schilddrüse, das Thyroxin, zur Anwendung, so ergibt sich gleichfalls eine der N-Steigerung entsprechende, allerdings vorübergehende Vermehrung der Kreatinausscheidung im Harn. Nicht übergehen kann man an dieser Stelle die Untersuchungen von Schenk und Takahasi, die zunächst eine Thyreoektomie bei Kaninchen und Hunden vornahmen mit dem

Erfolg einer Herabsetzung der Kreatininausscheidung und die darauf durch nachfolgende Verfütterung von Schilddrüsenextrakten die normale Kreatininausscheidung wieder herzustellen vermochten. Von Terroine und Garrot wurden diese Zusammenhänge zwischen Kreatininausscheidung und Stoffwechselsteigerung als so unabweisbar und zusammenhängend bezeichnet, daß sie geradezu vorschlugen, die Steigerung der Kreatininausscheidung als Basis und Wertmesser für die Berechnung des Grundumsatzes zu verwerten.

Zusammenfassend sei nochmals hervorgehoben, daß bei der Basedowschen Krankheit übereinstimmend als bemerkenswert bezeichnet werden konnte die Kreatinausscheidung und daneben die Steigerung des Gesamtkreatinins, mit der Einschränkung allerdings, daß gerade letztere Beobachtung von einigen Untersuchern nicht bestätigt werden konnte. Die Frage nach der Herkunft des Kreatins und Kreatinins ist eine noch offene, aber die Bedeutung dieser Stoffe im intermediären Stoffwechsel so außerordentlich, daß es wünschenswert erscheinen mußte, die Beziehungen zwischen Kreatin- und Kreatininausscheidung im Harn und der Gesamt-N-Ausscheidung, ferner ihr Verhältnis zum Grundumsatz beim Morbus Basedow eingehend zu prüfen.

Methodik.

1. Die Kreatin- und Kreatininbestimmung im Harn.

Die tägliche Urinmenge wurde zunächst gemessen und das spezifische Gewicht des Harns festgestellt. Da der zur Untersuchung kommende Urin möglichst frei von Zucker, Eiweiß und Aceton sein mußte, war vor der Kreatininbestimmung zunächst eine Untersuchung auf das Vorkommen dieser Bestandteile nicht zu umgehen, ebenso die Prüfung, ob seine Reaktion alkalisch oder sauer war. Hierauf wurde die Kreatininbestimmung nach der von Folin angegebenen Methode angestellt, die sich bekanntlich auf die Jaffésche Reaktion stützt und gegenüber allen anderen Methoden den Vorzug größter Zuverlässigkeit besitzt. Zur kolorimetrischen Messung wurde das Kolorimeter nach Duboscq verwandt, wobei als Vergleichslösung eine $^1/_2$ n-Kaliumbichromatlösung = 24,54 g Kaliumbichromat in 1 Liter Wasser, zur Verwendung kam. 1 ccm Urin wurde mit

0,5 ccm 10%iger Natronlauge und 1,5 ccm 1,2%iger Pikrinsäurelösung versetzt. Wenn nach etwa fünf Minuten die größte Farbintensität eingetreten war, wurde diese Mischung mit Aqua dest. bis zur Menge von 20 ccm im Kölbchen aufgefüllt. Dann läßt sich kolorimetrisch das präformierte Kreatinin bestimmen. Zur Bestimmung des Gesamtkreatinins wurde der Urin mit Salzsäure versetzt, drei Stunden im Wasserbad auf 80° gehalten und anschließend mit Natronlauge wieder neutralisiert, dann die Untersuchung in der bereits geschilderten Weise vorgenommen. Man erhält so den Gesamtkreatiningehalt des Harns, durch Subtraktion des präformierten Kreatinins von dem Gesamtkreatinin ergibt sich dann die Menge des Kreatins, als Kreatinin berechnet, die mit 1.27 multipliziert, den Wert des Kreatins darstellt. Um die Versuchsresultate möglichst exakt zu gestalten, wurden jedesmal sechs Ablesungen am Kolorimeter vorgenommen, deren Mittel der Berechnung zugrunde gelegt wurde.

2. Bestimmung der Gesamtstickstoffausscheidung.

Bei der Bestimmung der Gesamt-N-Ausscheidung im Harn wurde das bekannte Verfahren nach Kjeldahl angewandt, wie es in der Mikromethodik von Pincussen beschrieben ist. Um Fehlerquellen nach Möglichkeit auszuschalten, stellte ich vor jeder Untersuchung regelmäßig Leerbestimmungen mit Aqua dest. an, ferner wurden vorsichtshalber von jedem Urin zwei Bestimmungen angesetzt.

3. Die Feststellung des Grundumsatzes.

Die Ermittlung des Grundumsatzes erfolgte mit dem Respirationsapparat nach Benedict. Seine Verwendung war nicht bei jedem Patienten ohne weiteres möglich. Die beim Morbus Basedow sowieso schon vorliegende Uebererregbarkeit war in der Regel ein bedeutendes Hemmnis für eine exakte Versuchsdurchführung. Es erwies sich deshalb eine Eingewöhnung des Patienten und ein Vertrautmachen mit der Apparatur als unvermeidlich. Dies wurde dadurch erreicht, daß Respirations-Vorübungen stattfanden. Es versteht sich ohne weiteres, daß die Patienten in nüchternem Zustand untersucht wurden und nur nach voraufgegangener, etwa dreiviertelstündiger Ruhelage.

I. Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Basedow-Kranken.

Die Untersuchungen selbst wurden nur an solchen Patienten vorgenommen, welche die typischen klinischen Symptome des Morbus Basedow aufwiesen. Die Patienten bekamen während der Versuchsperiode stets die gleiche Kost und zwar vorwiegend eine laktovegetabilische Kost, nur sehr geringe Mengen von Eiweiß, etwa 50 g pro die. Dabei wurde nicht starr an einem Kostmaß festgehalten, sondern die Patienten wurden reichlich ernährt, wie es ja die Therapie der Krankheit selbst schon verlangt. Der Zustand des Stickstoffgleichgewichts der Patienten war jederzeit durch die Bestimmung des Gesamtstickstoffs im Harn zu kontrollieren.

Zu den soeben schon im einzelnen besprochenen Untersuchungen wurden im ganzen 6 Patienten herangezogen. Wir haben uns mit dieser kleinen Zahl von Versuchspersonen begnügt, dafür aber die Untersuchungen über eine lange Zeit hin ausgedehnt, um wirklich einwandfreie Resultate zu erzielen, denn Voruntersuchungen hatten gelehrt, daß kürzere Versuchsperioden zu recht irreführenden Ergebnissen führen können, da die täglichen Schwankungen in der Kreatin-Kreatinin- und Gesamt-N-Ausscheidung mit dem Harn doch recht erheblich sein können. Bei unseren Kranken handelte es sich um drei sehr schwere, ausgesprochene Fälle von Basedowscher Krankheit, während die drei anderen nur als Basedowoid bezeichnet werden können, da sie nur deutliche Symptome eines Hyperthyreoidismus aufwiesen, aber nicht an einer ausgesprochenen Basedowschen Krankheit litten. Ich halte es für notwendig, in aller Kürze durch einige Bemerkungen über Vorgeschichte und Befunde diese Kranken zu charakterisieren:

1. Frau M. D. 45 Jahre alt. In der Familie sind angeblich Nervenkrankheiten (?) vorgekommen Pat. selbst früher gesund, seit 3 Jahren unregelmäßige Menses, Neigung zu Durchfällen, Dickerwerden des Halses, allmählich heißhungrig und durstig, trotzdem Gewichtsabnahme, später dauernd heiß im ganzen Körper, Herzklopfen, aufgeregt, zittrig, Schlaflosigkeit, Atemnot, Schwindel und Augenflimmern.

Befund: Reduzierter Ernährungszustand, leicht bräunliche Pigmentation, große parenchymatöse Struma, regelmäßige, aber stark beschleunigte Herzaktion, 120 Schläge pro Minute. Lebhafte Reflexe, allgemeine Unruhe, ausgesprochener

Tremor, starker Exophthalmus, Konvergenzschwäche der Augen, subfebrile Temperaturen. Bei der Behandlung in der Klinik mit Luminaletten und Lugolscher Lösung wurde geringe Gewichtszunahme, aber keine bemerkenswerte Besserung der Krankheitssymptome erzielt, deshalb am 15. 3. Operation.

2. Frau E. K. 22 Jahre alt, Familienanamnese o. B. Früher nicht ernstlich krank, seit Januar 1930 Schmerzen beim Atemholen, leicht erregbar, Herzklopfen, Gewichtsabnahme.

Befund: Mittelgroße Frau in sehr stark herabgesetztem Ernährungszustand. Deutlicher Exophthalmus, aber keine sonstigen Augensymptome, Lidflattern, warme, etwas feuchte Haut, Tachykardie, starker Tremor, sehr lebhaft und unruhig. Mittlere parenchymatöse Struma. Temperaturen bis 37,8.

Die Patientin wird mit Eisblase und kleinen Joddosen (Lugolsche Lösung) behandelt. Die Basedow-Symptome gehen nur ganz unwesentlich zurück. Auch nur geringe Körpergewichtszunahme, später Röntgenbestrahlung der Thyreoidea.

3. Patientin M. E. 51 Jahre alte Frau, bei der sich im Anschluß an das Klimakterium im Jahre 1929 thyreotoxische Symptome entwickelten. Schlaflosigkeit, starkes Herzklopfen, Hervortreten der Augäpfel, Dickerwerden des Halses, später Körpergewichtsabnahme, allgemeine Schwäche, Hitzegefühl.

Befund: Große, noch ausreichend genährte Frau mit feuchter warmer Haut, deutlicher Exophthalmus, seltener Lidschlag, Lidflattern, Tremor, weiche mittelgroße Struma, erhebliche Tachykardie. Temperaturen bis 38 Grad (axillar). Trotz Behandlung mit Eisblase, Luminal, kleinen Joddosen keine Besserung, sondern geringe Körpergewichtsabnahme. Später Röntgenbestrahlung.

4. Fräulein M. K. 16 Jahre alt, stammt aus einer Kropffamilie. Seit Dezember 1929 Bildung eines Kropfes, starke Neigung zum Schwitzen, Haarausfall, öfters Nasenbluten, Zittern in den Händen, abnorme Erregbarkeit, schlechter Schlaf, Herztoben.

Befund: Gut genährtes Mädchen, mit einer weichen mäßigen Vergrößerung der Schilddrüse, etwas feuchte Haut, Tachykardie, Andeutung von Glanzaugen. Geringer Tremor der Hände, im ganzen sind die thyreotoxischen Symptome wohl deutlich, aber nicht sehr erheblich. Besonders der Ernährungszustand ist gut, Pat. nimmt bei der Behandlung in der Klinik (kleine Joddosen und Röntgenbestrahlung) an Gewicht zu und erholt sich.

5. Fräulein E. B. 15 Jahre alt, seit 1929 Herzklopfen, Stiche in der Herzgegend, fühlt sich oft sehr warm und bekommt dann Kopfschmerzen.

Befund: Guter Ernährungszustand, beide Lappen der Thyreoidea mäßig vergrößert, weich. Kein Exophthalmus, aber leichter Tremor der ausgestreckten Finger. Andeutung von Lidflattern, sehr erhebliche Tachykardie.

Im Vordergrund steht bei der Pat., die Tachykardie, die übrigen thyreotoxischen Symptome sind gering. Pat. erholt sich im übrigen recht gut in der Klinik.

6. Fräulein A. B. 20 Jahre alt. In der Familie Kropf. Seit einigen Jahren bei der Pat. bereits Vergrößerung der Schilddrüse. Seit Herbst 1929 Herzklopfen, leichtes Tränen der Augen, leicht aufgeregt.

Befund: Pat. in mittlerem Ernährungszustand, feuchtglänzende, etwas

hervortretende Augen. Mäßige, weiche Schilddrüsenschwellung, Tachykardie, um 110 Schläge pro Minute, Andeutung von Tremor und Lidflattern.

Pat. erholt sich bei der Behandlung in der Klinik mit kleinen Joddosen und Röntgenbestrahlung und nimmt auch an Gewicht etwas zu, doch bleiben die im Befund erwähnten geringen thyreotoxischen Symptome bestehen.

Tabelle I.

Pat. M. D. Alter: 44 Jahre, Größe 153 cm, Gewicht 50,6 kg

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Präf. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatinin mg.	N g	Kreatininkoeff. mg	Grundumsatz Kal. pro 24 Std.
8. 2	1620	1017	712	777	82		15,5	
9. 2.	1340	1019	576	656	101		13,0	
10. 2.	1010	1018	484	515	0		10,3	
11. 2.	1430	1020	766	782	0	6,84	15,6	
12. 2.	1770	1015	849	867	0	6,49	17,3	
13. 2.	1600	1017	816	832	0	6,89	16,6	
14. 2.	1860	1015	837	874	146	7,29	17,4	
15. 2.	2390	1017	920	956	0	10,04	19,0	
16. 2.	1350	1016	945	945	0	7,59	19,0	
17. 2.	1960	1018	558	735	224	7,80	14,7	
18. 2.	1800	1019	495	495	0	6,09	9,9	
19. 2	1000	1018	300	310	0	6,16	6 2	
20. 2.	1920	1017	566	585	0	12,36	11,7	
21. 2.	1450	1018	464	485	0	11,36	9,7	
22. 2.	1900	1013	579	522	0	12,76	10,4	
23. 2.	1320	1016	429	422	0	9,24	8,4	
24. 2.	1910	1017	744	792	0	11,76	15,8	
25. 2.	2240	1016	851	918	75	11,28	18,4	1886
26. 2.	1410	1017	641	761	152	9,87	15,2	1929
27. 2.	1600	1016	712	728	0	8,12	14,5	1785
28. 2.	1500	1017	672	582	0	7,14	11,6	1900
1. 3.	1300	1018	604	585	0	7,64	11,6	1792
2. 3.	1430	1016	664	622	0	7,20	12,4	1627
3. 3.	1100	1017	630	630	0	5,85	12,6	1764
4. 3.	1400	1018	686	721	0	7,14	14,4	2073
5. 3.	1500	1018	562	712	190	9,24	14,2	1908
6. 3.	1800	1017	729	720	0	11,08	14,4	2044
7. 3.	1660	1012	415	423	0	7,90	8,1	1900
8. 3.	1860	1011	548	548	0	9,37	10,1	1850
9. 3.	1650	1020	742	767	0	10,62	15,3	1792

Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 675 mg.
Kreatininkoeffizient im Durchschnitt: 13,5 mg.
Normalwert nach Benedict: 1210 Kal. pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.
Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 1865 Kal. pro 24 Stunden.
Prozentuale Steigerung gegenüber dem Normalwert: 54%.

Tabelle II.

Pat. E. K. Alter: 22 Jahre, Größe 158 cm, Gewicht 46,9 kg

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Präf. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatinin mg	N g	Kreatininkoeff. mg	Grundumsatz Kal. pro 24 Std.
19. 2.	1350	1014	432	411	0	9,42	8,7	
20. 2.	1720	1018	550	567	0	13,16	12,2	
21. 2.	2120	1016	657	676	0	11,87	14,4	
22. 2.	2900	1017	826	913	110	16,24	19,4	
23. 2.	1760	1017	554	572	0	9,87	12,1	
24. 2.	2110	1014	875	1202	415	12,99	25,5	2310
25. 2.	2400	1015	780	996	184	12,09	21,1	2131
26. 2.	1450	1016	594	616	0	10,15	13,1	1886
27. 2.	2000	1015	660	790	165	9,52	14,2	2248
28. 2.	2350	1016	834	1057	283	11,94	22,4	
1. 3.	2000	1016	630	760	165	12,32	16,1	2073
2. 3.	2100	1017	654	766	146	8,99	13,6	2083
20. 3.	1400	1012	574	609	0	8,88	12,9	
21. 3.	1900	1020	1026	1120	119	10,10	23,8	
22. 3.	2100	1010	1092	1196	131	11,76	25,4	
23. 3.	1550	1015	697	759	78	7,81	16,1	
24. 3.	2350	1020	598	658	76	9,87	14,0	
25. 3.	2700	1025	528	572	0	9,16	12,1	
26. 3.	2200	1010	902	1122	279	11,08	23,8	
27. 3.	1500	1017	630	727	123	8,76	15,4	
28. 3.	2300	1010	552	644	117	6,44	13,7	
29. 3.	2100	1012	567	564	0	9,78	12,0	
30. 3.	1950	1010	564	702	175	7,92	15,0	
31. 3.	2200	1015	605	638	0	8,24	13,5	

Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 782 mg.
Kreatininkoeffizient im Durchschnitt: 16,6 mg.
Normalwert nach Benedict: 1296 Kal. pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.
Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 2133 Kal. pro 24 Stunden.
Prozentuale Steigerung gegenüber dem Normalwert: 64,5%.

Tab. III. Pat. M. E. Alter: 52 Jahre, Größe 168 cm, Gewicht 68 kg

Datum	Menge ccm	Spez. Gew	Präf. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatinin mg	N g	Kreatininkoeff. mg	Grundumsatz Kal. pro 24 Std.
17. 3.	760	1020	494	509	0	4,04	7,4	
18. 3.	500	1021	380	410	0	4,76	6,0	
19. 3.	1200	1020	924	984	76	11,42	14,4	
20. 3.	950	1021	798	817	0	9,65	12,0	2469
21. 3.	1220	1020	707	805	124	10,24	11,8	
22. 3.	950	1022	692	760	98	9,25	11,1	2577
23. 3.	1100	1020	759	869	139	9,24	12,7	
24. 3.	850	1024	756	875	150	8,80	12,9	
25. 3.	1000	1020	770	880	139	10,64	12,9	1857
26. 3.	1100	1020	748	836	111	9,24	12,3	1936
27. 3.	1270	1018	914	970	71	10,56	14,2	
28. 3.	720	1025	655	698	0	10,08	10,2	2016
29. 3.	1100	1022	748	770	0	8,48	11,3	1929
30. 3.	1000	1018	770	770	0	8,68	11,3	
31. 3.	1320	1016	897	937	0	9,60	15,8	

Tab. IV. Pat. M. K. Alter: 16 Jahre, Größe 152 cm, Gewicht 67 kg

5. 3.	1680	1018	1478	1579	128	10,46	23,5	
6 3.	900	1018	963	1296	422	7,76	19,3	2116
7. 3.	950	1018	1149	1377	279	8,50	20,5	2008
8. 3.	950	1018	999	1195	248	8,77	17,8	
9. 3.	1050	1015	714	1312	759	6,76	19,5	
10. 3.	1100	1023	1177	1584	517	7,70	23,6	
11. 3.	1150	1018	885	1115	272	9,01	16,6	2118
12. 3.	1800	1072	1152	1476	411	9,57	22,0	2390
13. 3.	1360	1013	1251	1550	378	8,48	23,1	
14. 3.	1200	1016	888	1080	243	8,06	16,1	2318
15. 3.	1950	1024	1521	1774	300	10,92	26,4	2116
16. 3.	1950	1018	819	936	348	8,73	13,5	
17. 3.	1650	1019	858	1122	335	10,62	16,7	
18. 3.	1650	1015	940	1254	398	11,55	18,7	
19. 3.	1350	1008	1147	1377	292	11,71	20,5	

Pat. M. E.: Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 792 mg.
Gesamtkreatininkoeffizient im Durchschnitt: 11,5 mg.
Normalwert nach Benedict: 1373 Kal. pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.

Pat. M. K.: Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 1351 mg.
Gesamtkreatininkoeffizient im Durchschnitt: 19,8 mg.
Normalwert nach Benedict: 1501 Kal. pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.

Pat. M. E.: Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 2130 Kal. pro 24 Std.
Proz Steigerung gegenüber dem Normalwert: 55,1%.

Pat. M. K.: Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 2177 Kal. pro 24 Std.
Proz. Steigerung gegenüber dem Normalwert: 45,2%.

Tabelle V.

Pat. E. B. Alter: 15 Jahre, Größe 158 cm, Gewicht 46 kg

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Präf. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatinin mg	N g	Kreatininkoeff. mg	Grundumsatz Kal. pro 24 Std.
12. 3.	1150	1023	1311	1311	0	9,98	28,5	
13. 3.	700	1025	1092	1127	0	8,62	24,5	
14. 3.	750	1026	1035	1110	95	9,45	24,1	1670
15. 3.	960	1021	1228	1315	109	8,06	29,2	1900
16. 3.	940	1022	658	789	166	8,68	17,1	
17. 3.	800	1024	664	744	101	9,18	16,1	1771
18. 8.	1150	1018	724	943	277	8,62	20,5	
19. 3.	600	1027	840	904	76	7,72	16,6	1267
20. 3.	1000	1024	1110	1370	330	12,32	29,7	1411
21. 3.	1200	1024	984	1092	136	10,75	23,7	
22. 3.	1200	1016	888	1056	213	9,65	22,9	1310
23. 3.	900	1020	693	810	143	6,80	17,6	
24. 3.	1290	1018	903	967	81	9,03	21,0	1420
25. 3.	1200	1028	1056	1272	273	10,75	27,6	
26. 3.	1000	1018	650	770	152	7,00	16,7	
27. 3.	100	1020	869	1090	280	8,32	23,7	

Tabelle VI.

Pat. A. B. Alter: 20 Jahre, Größe 159 cm, Gewicht 54 kg

28. 3.	600	1026	1272	1380	0	5,04	25,5	
29. 3.	700	1023	1239	1260	0	7,64	23,3	1555
30. 3.	900	1022	1269	1314	0	9,69	24,3	1584
31. 3.	1020	1018	1152	1173	0	6,85	21,7	1483
1. 4.	1150	1018	1460	1506	0	7,03	27,8	

Pat. E. B.: Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 1041 mg.
Kreatininkoeffizient im Durchschnitt: 22,6 mg.
Normalwert nach Benedict: 1322 Kal pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.

Pat. A. B.: Gesamtkreatinin im Durchschnitt: 1326 mg.
Kreatininkoeffizient im Durchschnitt: 24,6 mg.
Normalwert nach Benedict: 1368 Kal. pro 24 Stunden.
Reaktion bei allen Untersuchungen: sauer.

Pat. E. B.: Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 1535 Kal. pro 24 Std.
Proz. Steigerung über den Normalwert: 16,1%.

Pat. A. B.: Mittelwert des gefundenen Grundumsatzes: 1540 Kal. pro 24 Std.
Proz. Steigerung gegenüber dem Normalwert: 12,5%.

Aus den Krankengeschichten läßt sich leicht ersehen, daß die ersten drei Patientinnen an einer wirklich schweren Basedowschen Krankheit litten. Trotz lange durchgeführter interner Behandlung

und Röntgenbestrahlung ist es augenblicklich bei dem schlechten Allgemeinzustand der unter 2 und 3 angeführten Patientinnen noch nicht sicher, ob hier nicht doch zur Operation geschritten werden muß.

Die gesamten Untersuchungsergebnisse, die im folgenden einzeln besprochen werden sollen, finden sich in den Tabellen 1 bis 6 aufgezeichnet. Es sind hier neben der täglichen Harnmenge und ihrem spezifischen Gewicht angeführt das präformierte Kreatinin, das Gesamtkreatinin, der Gesamt-N-Wert des Harns, und ferner der Kreatinin-Koeffizient. In der letzten Rubrik finden sich die Zahlen für den Grundumsatz, ausgedrückt in Kalorien pro 24 Stunden; ferner ist für jede Versuchsperson nach den Benedictschen Tabellen der Normalwert errechnet.

Orientieren wir uns zunächst einmal über die Werte der Kreatininausscheidung und ferner über das Auftreten von Kreatin im Harn dieser Kranken. Wenn wir uns ein Bild von der Kreatininausscheidung machen wollen, so genügt es, wenn wir die Werte für das Gesamtkreatinin im Verhältnis zum Körpergewicht, also wenn wir den sog. Kreatininkoeffizienten uns vor Augen führen und diesen Kreatininkoeffizienten der einzelnen Kranken miteinander vergleichen. Der Kreatininkoeffizient läßt bei allen Patienten recht erhebliche Schwankungen an den aufeinanderfolgenden Tagen erkennen. Diese sollen uns jetzt nicht so sehr beschäftigen, sie werden in den folgenden Abschnitten noch besprochen werden. Eine gewisse Konstanz des Kreatininkoeffizienten, d. h. ein mehr oder weniger großes Schwanken um einen Mittelwert kann man bei genauer Betrachtung der einzelnen Tabellen ohne weiteres feststellen. Die Mittelwerte für den Kreatininkoeffizienten sind für die gesamte Untersuchungsperiode jeder einzelnen Kranken berechnet. Er beträgt für M. D. 13,5 mg, für E. K. 16,6 mg, für M. E. 11,5 mg, für M. K. 19,8 mg, für E. B. 22,6 mg und für A. B. 24,6 mg; d. h. also, der Kreatininkoeffizient, der für den gesunden normal genährten Menschen etwa 20 mg beträgt, ist bei den ersten drei Patientinnen ein abnorm niedriger, bei den übrigen ein normaler oder geringfügig erhöhter. Die drei ersten Patientinnen sind aber gerade Kranke mit einer schweren Basedowschen Krankheit, während die anderen nur mehr oder weniger ausgeprägte thyreotoxische Symptome erkennen ließen und daher als Basedowoid diagnostiziert wurden. Von den drei schwer Basedow-Kranken zeigt den niedrigsten Wert für den Kreatininkoeffizienten Frau M. E., die die

schwersten Krankheitssymptome aufwies und deren Zustand sich während des Klinikaufenthaltes langsam verschlechterte. Unsere Untersuchungen zeigen einwandfrei, daß die Basedowsche Krankheit nicht zu einer Steigerung der Kreatininausscheidung führt, sondern daß diese gegenüber der Norm reduziert ist und gerade besonders niedrige Werte aufweist, je schwerer der Krankheitsverlauf ist. Man könnte vielleicht daran denken, daß diese geringe Kreatininausscheidung andere Gründe hat, und man müßte da zunächst an irgendwelche Besonderheiten der Skelettmuskulatur denken. Aber die Untersuchung des Zustandes der Muskulatur bei den drei genannten Patientinnen ergab keinen sicheren Anhaltspunkt für ihr unterschiedliches Verhalten in der Kreatininausscheidung. Auch lassen sich irgendwelche Parallelen zwischen Körpergewicht und Kreatininausscheidung bei unseren 6 Patientinnen nicht einwandfrei nachweisen. Nur das Absinken der Gesamtkreatininausscheidung in dem Harn mit der Schwere der Basedowschen Krankheit ist deutlich. Man könnte geradezu sagen, daß die Werte der Kreatininausscheidung fast regelmäßig im umgekehrten Verhältnis zur Schwere des Krankheitsfalles stehen.

Besondere Aufmerksamkeit müssen wir aber noch der Kreatinausscheidung schenken, die von vielen Untersuchern als geradezu typisch für die Basedowsche Krankheit, meist allerdings verbunden mit einer Steigerung der Ausscheidung an Gesamtkreatinin gefunden wurde. Abgesehen von der letzten Patientin, sehen wir bei allen übrigen eine mehr oder weniger große Kreatinurie. Die höchsten Werte für diese Kreatinausscheidung zeigt Pat. M. K., also eine Kranke mit nur mäßig entwickelten thyreotoxischen Symptomen. Ihr folgt an zweiter Stelle Pat. E. B., bei der ebenfalls nur ein Basedowoid diagnostiziert wurde. Dahingegen weisen die drei ersten Kranken, die ja an einer schweren ausgesprochenen Basedowschen Krankheit litten, nur eine geringe und nicht einmal regelmäßige Kreatinurie auf. So sehen wir bei Pat. M. D. oft vier bis sechs Tage hintereinander überhaupt kein Kreatin im Harn, denen dann einige wenige Tage mit Kreatin in recht wechselnder Menge, aber nur bis zu einer Höchstzahl von etwa 200 mg pro die folgen. Bei Pat. E. K. ist diese Kreatinurie vielleicht etwas häufiger, jedoch ist sie bei Pat. M. E., der am schwersten Erkrankten, auch nicht regelmäßig und dabei absolut und relativ genommen, doch ziemlich gering.

Es steht fest, daß bei Frauen, auch ohne daß irgendwelche Krankheitszustände vorliegen, garnicht so selten eine Kreatinausscheidung neben der des Kreatinins beobachtet wird. Wenn von unseren untersuchten 6 Kranken fünf eine eindeutige Kreatinausscheidung erkennen lassen, so ist das allerdings ungewöhnlich. Ob freilich die Kreatinurie als typisch für die Basedowsche Krankheit angesehen werden muß, vermag ich auf Grund unserer Untersuchungen nicht anzunehmen. Denn eine Kreatinurie läßt sich auch bei vielen anderen Erkrankungen, so z. B. bei fast allen akuten fieberhaften Affektionen nachweisen. Nach dem Befund bei unseren Kranken kommt wohl eine Kreatinurie bei der Basedowschen Krankheit vor, doch ist sie stets gegenüber der an sich schon verminderten Ausscheidung von Kreatinin geringfügig zu nennen.

II. Das Verhältnis der Kreatin-Kreatinin-ausscheidung zum Gesamt-N.

Beim genauen Verfolgen der einzelnen Zahlen in unseren Tabellen läßt sich die ins Auge springende Tatsache ohne weiteres feststellen, daß zwischen der Kreatin-Kreatininausscheidung und dem Gesamt-N. im Harn in allen untersuchten Fällen ein weitgehender Parallelismus besteht. Am sinnfälligsten wird diese Beobachtung im Falle M. D., in dem die Tabelle bei der stark schwankenden Größe der Kreatininausscheidung ähnliche Schwankungen des Gesamt-N. nachweist. Der N-Wert ist bei der Patientin allerdings ein relativ geringer. Aber auch in den anderen in dieser Richtung nicht so instruktiven Fällen von M. E. und E. K. mit ihren verhältnismäßig geringen Kreatinmengen finden sich einander entsprechende Schwankungen für die Gesamt-N-Größe und den Kreatinwert. Bei allen untersuchten Kranken bewegen sich die Werte für den Gesamt-N-Wert im Harn — wenn auch die Schwankungen bei der einzelnen Patientin oft recht erhebliche sind — im großen und ganzen auf derselben Höhe. Irgendwelche Hinweise auf die Schwere der Krankheit bekommen wir durch sie nicht. Auch lassen sich keine Beziehungen zwischen der Kreatinausscheidung und dem Gesamt-N des Harns feststellen. Der auffallende, soeben besprochene Parallelismus zwischen den Werten für das Gesamtkreatinin und

Gesamt-N im Harn bedarf der Erklärung. Da wir schon früher erwähnt haben, daß die Eiweißzufuhr mit der Nahrung bei unseren Kranken eine recht gleichmäßige war, so muß schon angenommen werden, daß diese Schwankungen in der Gesamt-N-Ausscheidung vorwiegend auf Schwankungen in der Größe des Abbaues von Organeiweiß beruhen. Damit dürfte auch ohne weiteres ein gleichmäßiges und gleichsinniges Ansteigen des Kreatininwertes erklärt sein. Unser Untersuchungsergebnis bestätigt somit nur die alte Folinsche Ansicht, daß das Kreatinin ein Endprodukt des endogenen Stickstoffstoffwechsels ist.

III. Die Beziehung des Grundumsatzes zur Kreatin-Kreatinin- u. Gesamt-N-Ausscheidung.

Alle untersuchten Fälle zeichnen sich neben dem Vorhandensein der typischen klinischen Symptome einer Thyreotoxikose, unter denen vor allem die Tachykardie genannt werden muß, durch eine mehr oder weniger bedeutende Steigerung des gesamten Stoffwechsels aus, wie wir mit Hilfe der Grundumsatzbestimmung eindeutig nachweisen konnten. Bezogen auf die in den Tabellen eingezeichneten Normalwerte nach Benedict ergibt sich aus den Werten für den Ruheumsatz bei M. D. und M. K. eine Steigerung des Stoffwechsels um ca. 50%, bei E. K. und M. E Werte, die mit 55 bis 65% noch etwas höher liegen. Bei zwei der untersuchten Kranken — es handelt sich um die schon mehrfach erwähnten leichteren Fälle E B. und A. B. war wohl eine Steigerung des Grundumsatzes nachweisbar, jedoch mit Werten, die den Normalzahlen nach Benedict ziemlich nahe kommen. Es interessiert weiter die Frage, ob sich die prozentuale Grundumsatzsteigerung in irgend einer Weise in Beziehung zur Kreatin-Kreatininausscheidung setzen läßt. Besonders die in der Einleitung erwähnte Ansicht von Terroine und Garrot, daß die Kreatininausscheidung und Stoffwechselsteigerung so unabweisbar zusammenhängen, daß sie geradezu die Steigerung der Kreatininausscheidung als Basis und Wertmesser für die Berechnung des Grundumsatzes verwerten zu können glauben, fordert gebieterisch eine genaue Prüfung dieser Zusammenhänge. Gerade die drei schweren Fälle von Basedow zeigen auch durchweg Grund-

umsatzsteigerungen von über 50%, während doch gerade diese Kranken, wie schon mehrfach erwähnt, einen stark reduzierten Wert für die Gesamtkreatininausscheidung erkennen lassen. Mit Ausnahme von M. K. zeigen die drei Kranken mit Basedowoid verhältnismäßig mäßige Grundumsatzsteigerungen, dafür aber normale oder sogar etwas erhöhte Kreatininausscheidung. Wir können also von einem Zusammenhang von Kreatininausscheidung und Stoffwechselsteigerung auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse nicht sprechen, im Gegenteil gehen diese beiden Werte, wenigstens bei der Basedowschen Krankheit geradezu divergent, bei graphischer Uebertragung auf Kurven auseinander. Die Kreatininbestimmung als Basis und Wertmesser für die Berechnung des Grundumsatzes zu verwerten, ist demnach unmöglich.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Ich komme nun im folgenden zur zusammenfassenden Kritik der aus den angestellten Versuchen herrührenden Ergebnisse. Dabei sehe ich mich zunächst dazu genötigt, die Feststellung an die Spitze zu setzen, daß, im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen, in Fällen von ausgesprochenem Morbus Basedow wohl eine Kreatinurie festgestellt werden konnte, daß diese jedoch auch hier gegenüber der Kreatininausscheidung relativ gering ist. Damit fällt jede Bedeutung der Kreatinurie hinsichtlich ihrer Verwertung als diagnostisch wichtiges Symptom für die Basedowsche Krankheit ohne weiteres fort. Größeren Wert scheinen demgegenüber die Versuchsergebnisse hinsichtlich der Gesamtkreatininausscheidung zu besitzen. Wir haben gefunden, daß diese in den schwereren Fällen von Morbus Basedow zum Teil sehr niedrig, mindestens aber unter der Normgrenze lag, wobei ein auffallender Faktor zu sein scheint, daß die gelegentlich aufgetretene und beobachtete Steigerung der Kreatininausscheidung mit ähnlichen Schwankungen des Wertes für den Gesamt-N im Harn einherzugehen scheint, was, wie schon oben erwähnt, den Parallelismus zwischen Stickstoffstoffwechsel und Kreatin-Kreatininausscheidung sichert. Ganz außer Frage ist jedenfalls, daß von einem Zusammenhang zwischen der durch den Grundumsatz gemessenen Gesamtstoffwechselsteigerung und der Kreatin-Kreatininausscheidung keine Rede sein kann. Die Versuche ergaben das

gegenteilige Resultat, indem niedrigste Kreatininwerte gerade bei Fällen exorbitanter Stoffwechselsteigerung gefunden wurden. Praktisch folgt daraus, daß die Bestimmung der Kreatininausscheidung und ihre Verwertung als Basis für die Berechnung des Grundumsatzes nicht anerkannt werden kann. Mit den erzielten Versuchsergebnissen — darüber kann ein Zweifel nicht bestehen — setze ich mich zu einem großen Teil in Widerspruch mit den Anschauungen einer Reihe von Autoren, die in der Einleitung bereits Erwähnung fanden. Die „strittigen" Punkte würden in der Hauptsache sein: der Befund stark reduzierter Kreatininausscheidung beim Morbus Basedow im Gegensatz zu der allgemein angenommenen Steigerung; ferner die relativ geringgradige Kreatinurie, die nicht als typisch für diese Krankheit bezeichnet werden kann. Weiterhin gehört hierher die Feststellung, daß Grundumsatzbestimmungen unter Zugrundelegung der Kreatin-Kreatininausscheidung nicht vorgenommen werden dürfen, da ihre Werte nicht parallel gehen, sondern divergieren. Diese Resultate in ihren inneren Zusammenhängen restlos aufzuschließen, dürfte nicht ganz leicht sein. Trotzdem aber scheint eine vielleicht grundsätzliche Erklärung dahingehend möglich, daß das Harnkreatin-Kreatinin wohl enge Beziehungen zum endogenen Stickstoffstoffwechsel einwandfrei gezeigt hat, daß es aber in keine irgendwie geartete Abhängigkeit vom Gesamtstoffwechsel zu bringen ist. Dem entspricht im übrigen die weiterhin gemachte Beobachtung, daß der Eiweißabbau beim Morbus Basedow auch in schweren Fällen nur selten ein hochgradiger genannt werden kann Eine weitere Möglichkeit einer Erklärung der festgestellten Ergebnisse bietet sich in den Untersuchungen B ü r g e r s und anderer Autoren, die, wie eingangs in anderem Zusammenhang erwähnt wurde, nachweisen konnten, daß die Größe des Kreatin-Kreatininstoffwechsels unmittelbar abhängig ist von der Größe der aktiven Muskelmasse bezw. vom Muskelstoffwechsel. Basedowkranke sind häufig durch starken Muskelschwund gekennzeichnet, sodaß bei der geringen Masse der Muskulatur ein geringerer Stoffwechsel angenommen werden muß, der auch durch die für diese Kranken typische motorische Unruhe nicht mehr an die Norm herangeführt werden kann.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Schwenkenbecher für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr. Eimer für die freundliche Unterstützung bei Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Asher, L.: Handbuch der inneren Sekretion. Bd. 2, Lief. 1, S. 214 ff.

Bürger M.: Zeitschr. exper. Med. 1919, Bd. 9 S. 262.

„ „ Zeitschr. exper. Med. 1921, Bd. 12 S. 1.

„ „ Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 1 S. 233; Bd. 2 S. 87.

Beumer u. Iseke: Berl. Klin. Wochenschr. 1920, Bd. 57 S. 178.

Denis, W.: J. of biol. Chem. 1917, Bd. 29 S. 447; Bd. 30 S. 47.[1]

Denis, W. u. J. C. Kramer: J. of biol. Chem. 1917, Bd. 30, S. 189.[1]

Denis W. u. A. S. Minot: J. of biol. Chem. 1919, Bd. 37, S. 245.[1]

Deusch: Handbuch der inneren Sekretion. Bd. 3, Lief. 1, S. 1 ff.

Folin, O.: Amer. J. Physiol. 1905, Bd. 13 S. 117 u. S. 66.[1]

„ „ Festschrift für Hammarsten, 1906.

„ „ Ztschr. für physiol. Chem. Bd. 41.

„ „ Journ. of biol. Chem. Bd. 17.

Forschbach: Arch. f. exper. Path. 1908, Bd. 58 S. 112.

Freund: Leitfaden der kolorimetrischen Methoden. Wetzlar 1928.

Grafe: Die pathologische Physiologie des Gesamt- und Kraftwechsels b. d. Ernährung d. Menschen. München 1923.

Groß u. Steenbock: Ref. Kongr. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 22 S. 111.

Harding u. Gaebler: J. of biol. Chem. 1922, Bd. 54 S. 579.[1]

Hammarsten, O.: Lehrb. d. physiol. Chemie. München und Wiesbaden 1922.

Iseke C.: Monatsschr. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 21 S. 337.

Kottmann: Schweiz. Med. Wochenschr. 1920, Nr. 30.

Krause u. Krammer: Journ. of Physiol. 40.[2]

Levene u. Kristeller: Journ. of Physiol. 24[2].

Lichtwitz: Klin. Chemie. Berlin 1918.

Lieben u. Lászlo: Biochem. Z. 1926, Bd. 176 S. 403.

Myers, F. C. u. M. S. Fine: J. of biol. Chem. 1913, Bd. 14 S. 9.[1]

Neubauer: Intermediärer Stoffwechsel, i. Handb. d. norm. u. path. Physiologie. Berlin 1928.

v. Noorden u. Salomon: Handbuch der Ernährungslehre. Berlin 1920.

Pfeiffer u. Scholz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 63 S. 369 ff.

Pincussen: Mikromethodik. Leipzig 1921.

Loewy: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Bd. 4 S. 722.

Roux u. Taillandier: Internat. Beitr. Path. u. Ther. der Ernährungsstörungen. 1914, Bd. 5 S. 287.

Sanger u. Baumann: Med. Clin. N. Amer. 1921, Bd. 4 S. 1393.[1]

Schenk: Arch. f. exper. Path. 1922, S. 95.

„ Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1922.

Scholz: Z. exper. Path. 1905, Bd. 2.

Shaffer: Amer. J. Physiol. 1908/09, Bd. 23 S. 1.[1]

Takahasi: Kongr. Zentr. Blatt inn. Med. 1927, Bd. 45 S. 751.

Terroine u. Garrot: Arch. internat. Physiol. 1926, Bd. 27 S. 69.
Arch. internat. Physiol. 1927, Bd. 29 S. 326.

---

[1] Zitiert bei Neubauer, Intermediärer Stoffwechsel, im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin 1928.

[2] Zitiert bei Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. München und Wiesbaden 1922.

Lebenslauf.

Am 7. Dezember 1899 wurde ich, Ernst Hilarius Franz Geyer in Alzey (Rheinhessen) als Sohn des damaligen Oberlehrers Joseph Geyer geboren. Ich bin hessischer Staatsangehörigkeit und katholischer Konfession. Von meinem sechsten Lebensjahr an besuchte ich das Progymnasium zu Alzey, nach Uebersiedlung meiner Eltern nach Gießen das dortige Landgraf Ludwig-Gymnasium, das ich im Mai 1918 mit dem Zeugnis der Notreife verließ. Hieran anschließend stand ich ein Jahr im Heeresdienst. Von Juni 1919 bis Ostern 1926 war ich in verschiedenen kaufmännischen Betrieben tätig. Im S. S. 1926 begann ich an der Universität Marburg das Studium der Zahnheilkunde und legte nach dem S. S. 1927 die zahnärztliche Vorprüfung daselbst ab. Im Herbst 1929 bestand ich ebenfalls in Marburg, die zahnärztliche Staatsprüfung. In der folgenden Zeit widmete ich mich der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Arndt, v. Auwers, Bonhoff, Burckhardt, Dittler, Eimer, Grüneisen, Göppert, Gürber, Nauck, Ruete, Schaefer, Seidel, Versé und Wiedhoff.